

Análise da influência do café sobre as enzimas hepáticas

Analysis of the influence of coffee on liver enzymes

Andressa Luiza da Rosa

Acadêmica de Biomedicina, Universidade Positivo – UP, Curitiba, PR, Brasil.

Paula Roberta Kochak Figueiredo dos Santos

Acadêmica de Biomedicina, Universidade Positivo – UP, Curitiba, PR, Brasil.

Samia Moreira Akel

Docente adjunta Universidade Positivo – UP; Doutoranda Pontifícia Universidade Católica – PUCPR – Curitiba, PR, Brasil.

RESUMO

O café é uma bebida consumida ao redor do mundo, com efeito principalmente no SNC. O café é metabolizado pelo fígado e como qualquer substância, pode causar danos à saúde quando consumida em excesso, sendo assim, faz-se necessário avaliar a ação do café no fígado. O objetivo foi avaliar a ação e o potencial de alteração do café nas enzimas hepáticas em bebedores e não bebedores de café. O estudo teve uma abordagem caracterizada pela metodologia transversal observacional descritivo. A partir do total de 60 voluntários, entre 18 e 60 anos de idade, foi aplicado um questionário para determinar se pertenciam ao grupo de bebedores ou de não bebedores de café e em seguida foi mensurado as enzimas hepáticas. Os resultados mostraram que não houve alterações dos níveis séricos das enzimas hepáticas em bebedores de café. Também não foi possível observar alterações em não bebedores, mesmo consumindo outras substâncias que contém cafeína. Nesta amostra, o café não teve hepatotoxicidade, sequer hepatoproteção definida. Como apresentado na literatura, o café pode trazer benefícios à saúde devido aos seus componentes, os quais apresentam efeito antioxidante e anti-inflamatório. Além que o consumo desta bebida pode diminuir os níveis das enzimas hepáticas, corroborando com nosso estudo. Concluindo então que o consumo do café pode estar associado a um efeito protetor para o fígado devido às substâncias que o compõe.

Palavras-Chave: Café. Aspartato Aminotransferase. Alanina Aminotransferase. Gama-glutamilttransferase. Fosfatase Alcalina.

ABSTRACT

Coffee is a beverage consumed around the world, with activity mainly in the CNS. Coffee is metabolized by the liver and like any substance, can cause health damage when consumed in excess. It is necessary to evaluate the action of coffee in the liver The objective was to evaluate the action and the potential of coffee alteration in liver enzymes in drinkers and non-coffee drinkers. The study had an approach characterized by descriptive observational cross-sectional methodology. From a total of 60 volunteers, between 18 and 60 years of age, a questionnaire was applied to determine if they belonged to the group of drinkers or non-coffee drinkers and then the liver enzymes were measured. The results showed that there were no changes in serum levels of liver enzymes in coffee drinkers. It was also not possible to observe changes in non-drinkers, even consuming other substances containing caffeine. In this sample, the coffee had no defined hepatotoxicity. As presented in the literature, coffee can bring health benefits due to its components, which have antioxidant and anti-inflammatory effects. In addition, the consumption of this beverage may decrease the levels of liver enzymes, corroborating with our study. In conclusion, the consumption of coffee may be associated with a protective effect on the liver due to the substances that make it up.

Keywords: Coffee. Aspartate aminotransferase. Alanine Aminotransferase. Gamma-glutamyltransferase. Alkaline phosphatase.

INTRODUÇÃO

O consumo do café é popular e praticado em diversas regiões do mundo. Passou-se a ingerir não apenas o café tradicional, mas também diversas fórmulas adaptadas como cafés solúveis ou instantâneos, cafés em cápsulas para cafeteiras, café adicionado a outras bebidas e etc., tornando assim uma bebida altamente apreciada. Atualmente pode-se dizer que esta é uma das bebidas mais consumidas pelos brasileiros. Segundo dados da Associação Brasileira da Indústria de Café – ABIC, em 2015 a quantidade de café consumido chegou a 4,9kg por habitante, o equivalente a 81 litros/habitante ano, gerando um impacto comercial nacional e internacional (ABIC, 2015).

A preferência pela ingestão da café parte das características sensoriais relacionadas ao sabor, odor e cor da bebida, além de seu efeito estimulante. É considerada, portanto, a fonte primária de cafeína em indivíduos adultos, seguido de outras fontes como chás, erva-mate, refrigerantes, cacau e guaraná. A cafeína é ainda artificialmente adicionada a diversos outros produtos como alguns refrigerantes, bebidas energéticas e até em formulações farmacêuticas, como por exemplo, cápsulas da substância pura ou como componente de medicamentos (ABIC, 2015).

É muito importante que se faça o consumo moderado dessa substância, que segundo alguns especialistas, não deve ultrapassar 200 mg diários - o equivalente a duas xícaras de café. É proposto que 600 mg diários já podem ocasionar danos à saúde. Doses elevadas podem acarretar alterações dos sinais vitais como a taquicardia, palpitações, taquipnéia, ansiedade, insônia, dores de cabeça, tremores e náuseas. Entretanto, quando consumido de forma moderada (150-300 mL/dia), pesquisadores afirmam que o café pode

ser benéfico além de auxiliar na preservação dos hepatócitos (DEWS et al., 2002; NAWROT et al., 2003; ALVES et al., 2009).

O café, como outra qualquer bebida, é composto por diversas substâncias. Além da cafeína estão presentes o cafestol, caveol, da classe dos terpenos e o ácido clorogênico, pertencente ao grupo éster. O cafestol e caveol tem grande relação com o aumento da concentração de colesterol no sangue e com a redução dos efeitos tóxicos de vários carcinomas. Enquanto o ácido clorogênico tem efeito antioxidante e inibidor da indução da hiperplasia em células hepáticas (ARAÚJO; MANCINI, 2007; LIMA, 2008; ALVES et al., 2009).

A cafeína (CAF), um alcaloide natural dos grãos de café, tem ação principal no sistema nervoso central gerando alguns efeitos fisiológicos como a elevação da pressão sanguínea e do metabolismo, além de aumento na produção de suco gástrico. Essas alterações também impactam o sistema cardiovascular e a homeostase do cálcio. A maior parte do metabolismo primário da cafeína ocorre no fígado, com 3% ou menos de excreção na urina. Seu principal metabólito, a paraxantina ou 1,7-dimetilxantina, é gerada principalmente pela atividade da enzima citocromo P450, e suas isoenzimas CYP1A2, CYP 2E1 e CYP 1A1 (MARIA; MOREIRA, 2007; GENTILCORE et al., 2013; GAJEWSKA et al., 2015).

O fígado é o órgão interno de maior tamanho, pesando cerca de 1,5 kg com proporção 2,5% a 4,5% da massa corporal total do homem. É um dos órgãos mais importantes e de diversas funções, dentre essas, o armazenamento e detoxificação sanguínea, metabolismo de carboidratos, lipídeos, proteínas, hormônios e outras substâncias. Ainda faz a formação da bile, armazenamento de vitaminas e ferro, além de formar os fatores de coagulação. Este órgão é composto por cinco tipos celulares e mais um arcabouço extracelular, com a capacidade de se regenerar para proteger contra a perda de tecido hepático funcional (GUYTON, 2011; TELLI et al., 2016).

Conforme as diversas e relevantes funções que o fígado possui, foram desenvolvidos vários métodos para mensurar o desempenho, bem como apontar possíveis lesões neste órgão. Para a detecção deste provável dano hepático, é possível realizar exames referentes aos testes da função hepática, que nos possibilitam qualificar e quantificar estes danos. Podemos classificar os exames laboratoriais hepáticos como testes que mensuram lesão nos hepatócitos, que detectam colestase (obstrução do trato biliar) e que avaliam a função hepática (BATISTA, 2016).

Entre os exames que avaliam o estado, ou mesmo a lesão, no fígado podemos destacar o Aspartato Aminotransferase (AST) e a Alanina Aminotransferase (ALT). As aminotransferases são enzimas localizadas nos hepatócitos e são liberadas no sangue quando há o rompimento da membrana celular das células hepáticas. A AST é uma enzima presente em vários outros órgãos além do fígado, como rins, cérebro, coração, pâncreas e outros. Quando há um aumento de AST no sangue de origem hepática pode-se dizer que a lesão é mais grave, isso porque esta enzima está localizada na mitocôndria dos hepatócitos, enquanto ALT é liberada em casos mais leves e agudos, pois está presente no citoplasma dos hepatócitos e é encontrada principalmente no fígado, tornando um marcador mais específico. Em casos mais graves há um aumento na relação AST/ALT, pois com o rompimento da mitocôndria gera alteração celular levando a necrose hepática (RAVEL, 2009; TELLI et al., 2016; XAVIER et al., 2016).

Dentro das enzimas que detectam colestase, é possível citar a gama-glutamilttransferase (GGT) e a fosfatase alcalina (FAL). A GGT é uma enzima lipoproteica presente nos hepatócitos e no epitélio biliar, além do rim, pâncreas e intestino, participa do transporte de aminoácidos e peptídeos para as células, podendo estar aumentada isoladamente em casos de hepatite alcoólica. A FAL é uma enzima presente nos ductos biliares que transporta metabólitos através das membranas. Tem seus mecanismos de alteração similares ao da GGT, ou seja, casos colestáticos aumentam a síntese e a liberação desta enzima (RAVEL, 2009; BATISTA, 2016).

Com o alto consumo de café no mundo todo, se faz necessário verificar se esta bebida pode trazer malefícios ou benefícios, mais especificamente para o fígado, órgão de suma importância para a homeostase do organismo. Para tanto, foram dosadas enzimas hepáticas, com o objetivo de avaliar a ação e o potencial de alteração do café nas enzimas hepáticas em pessoas que consomem esta bebida comparando com os indivíduos que não consomem o café. E mais, verificar se as pessoas que fazem o uso do café têm hígidez hepática melhorada, e conseqüentemente enzimas hepáticas mais reduzidas, em relação a que aquelas que não fazem uso desta bebida.

Este estudo teve como característica a metodologia transversal observacional descritiva. A amostra total de 60 voluntários de ambos os sexos, entre 18 e 65 anos, foi dividida em dois grupos: bebedores e não bebedores de café. Para que essa divisão dos indivíduos por grupo fosse possível, um questionário base com perguntas pré-definidas foi aplicado a cada voluntário da pesquisa após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os voluntários da pesquisa foram chamados de forma conveniente por anúncio em redes sociais atingindo a população da região de Curitiba e com maior predominância de estudantes da Universidade Positivo. Foram, então, realizadas análises subjetivas conforme o consumo de café dos voluntários. O período de coleta de dados levou cerca de trinta dias e ocorreu no mês de junho de 2017.

A coleta de dados foi realizada em duas etapas: a primeira foi o preenchimento do questionário e do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), de acordo com a Resolução CNS Nº 466, de 12 de dezembro de 2012, onde o voluntário assinava e se mostrava de acordo com a pesquisa e autorizava utilizar sua amostra de sangue para o estudo, além de ficar ciente da confidencialidade – uma via foi entregue para o voluntário e outra para as pesquisadoras. Dentre as perguntas do questionário se levou em consideração a idade, sexo, atividade física, o uso de medicamentos (principalmente os analgésicos), tabagismo, etilismo, uso de drogas, diabetes,

dislipidemia, hipertensão ou comorbidades auto-referidas como acidente vascular cerebral, obesidade, asma e outras.

Na segunda etapa foi realizada a coleta de sangue venoso, de acordo com as Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial para coleta de sangue venoso. Para este procedimento foi utilizado de seringa e agulha estéreis para a coleta de 3-5 mL de sangue venoso da fossa antecubital previamente antisséptica com álcool 70%. A amostra foi acondicionada em tubo amarelo com gel separador de coágulo e soro e repousada por 30 minutos. Em seguida foi centrifugada a 3.000 rpm por 15 minutos e armazenada em freezer (SBPC, 2010; FLEURY MEDICINA E SAÚDE, 2017).

As amostras foram descongeladas e analisadas em uma plataforma analítica de química clínica, *Ortho Clinical Diagnostics Vitros 5600* automatizada no Laboratório do Hospital da Cruz Vermelha- Filial Paraná, o qual utiliza a tecnologia de química seca. Para isto, foram utilizados reagentes *slides* da marca *Ortho Clinical Johnson* para os seguintes análises: Aspartato aminotransferase (AST), Alanina aminotransferase (ALT), Gama-glutamilttransferase (GGT) e Fosfatase Alcalina (FAL) (ORTHO CLINICAL DIAGNOSTICS, 2017).

Os dados qualitativos foram comparados usando testes exatos de Fisher (qui-quadrado). E os dados quantitativos foram testados para normalidade pelo teste Shapiro-Wilk e aplicado o teste T de Student para dados normais e de Mann-Whitney quando não apresentavam normalidade.

Pesquisa foi toda desenvolvida a partir do cumprimento da Resolução Nº 466, de 12 de dezembro de 2012 levando em consideração o respeito pela dignidade humana e pela especial proteção devida aos participantes das pesquisas científicas envolvendo seres humanos (Conselho Nacional de Saúde- Brasil, 2017).

A pesquisa foi enviada ao Comitê de Ética da Universidade Positivo e aprovada com protocolo número 027654/2017. (Anexo 1)

Ao final das análises os voluntários puderam obter os resultados através do seu número de amostra, solicitando a partir de um e-mail.

ANÁLISE DOS RESULTADOS

Ao total foram coletadas amostras de 60 indivíduos, dos quais 41 pertenciam ao grupo dos indivíduos bebedores -que consomem café- e 19 ao grupo não bebedores -que não consomem.

A idade dos voluntários variou de 18 a 60 anos, a média foi de 23 anos $\pm 7,4$. Ambos os grupos apresentaram maior número de participantes do sexo feminino, sendo 64 % do grupo dos bebedores de café e 79% do grupo de não bebedores. Os dados descritivos de cada grupo podem ser verificados na tabela 1.

Tabela 1: Dados descritivos dos bebedores e não bebedores de café.

	Bebedores de Café	Não Bebedores de Café
Média Idade (anos)	23 (+- 6.3)	23 (+-9.5)
Média Peso (Kg)	67.2 (+-17.7)	62.7 (+-11.6)
Prática de Atividade Física	13	8
Tabagista	1	0
Etilista	24	11
Uso de Drogas	3	2
Comorbidades	7	7
Dislipidemia	3	1
Diabetes	0	0
Hipertensão	2	2
Uso de Medicamentos	20	12
Uso de Analgésicos	21	7

Fonte: Os autores (2017).

Dentre os consumidores de café, 12% (n=5) dizem consumir a bebida “às vezes” - 1 a 3 vezes por semana; já 88% (n=36) relatam consumir com

assiduidade (mais que 4 vezes por semana). Em relação ao uso de analgésicos pode-se destacar que metade dos voluntários dos bebedores de café (n=21) faz o uso deste tipo e medicamento, sendo o mais consumido o paracetamol (60%). Há ainda o consumo de bebida alcóolica, entre os consumidores do café por cerca de 58% dos voluntários (n=24). (Tabela 1).

Dos voluntários que não consomem café, 47% (n=9) utilizam de outras formas para o consumo de cafeína, enquanto os outros 10, cinquenta e três por cento, não fazem uso de nenhuma outra fonte desta substância. Ainda, 36% (n=7) usam algum analgésico, sendo a dipirona a mais comum. O uso do álcool é realizado por 11 indivíduos do grupo dos não bebedores de café, representando cinquenta e oito por cento do grupo. (Tabela 1)

O valor das enzimas hepáticas mensuradas em nossos voluntários, de acordo com o sexo, é mostrado na Tabela 2, tanto dos indivíduos que consomem café quanto dos que não consomem.

Tabela 2: Média dos valores das enzimas hepáticas dos voluntários

	BEBEDORES DE CAFÉ		NÃO BEBEDORES DE CAFÉ		VALORES DE REFERÊNCIA
	FEM.	MASC.	FEM.	MASC.	
AST	13,49 U/L	18,7 U/L	15,63 U/L	15,18 U/L	F: 14-36 U/L M: 17-59 U/L
ALT	36,11 U/L	29,66 U/L	29,52 U/L	30,0 U/L	F: 9-52 U/L M: 21-72 U/L
GGT	25,51 U/L	13,68 U/L	14,57 U/L	15,35 U/L	F: 12-43 U/L M: 15-73 U/L
FAL	49,13		49,73		38-126 U/L

Fonte: os autores (2017).

Nos últimos 20 anos vêm crescendo o interesse em relação os efeitos benéficos do café sobre o fígado, pois a possibilidade de reduzir o risco de desenvolvimento primário do câncer hepático é de grande valia. O surgimento da doença é influenciado por fatores genéticos e ambientais,

sofrendo grande impacto pelos hábitos de vida (GÖKCEN; ŞANLIER, 2017; PETTA; MARCHESINI, 2017).

Conforme os nossos resultados, é possível observar que não houve alterações significativas nas enzimas hepáticas, mesmo que algumas estejam abaixo dos valores de referência. Esses valores podem estar reduzidos devido à idade ou aos hábitos de vida dos voluntários ou até mesmo devido ao consumo do café. Entretanto, também não há evidências que as alterações sejam derivadas de algum problema de saúde causado por medicamentos hepatotóxicos, por exemplo, sendo assim, não possui relevância clínica/fisiológica neste caso (CADDEN et al., 2007; PETTA; MARCHESINI, 2017).

Os resultados obtidos neste estudo corroboram com as pesquisas de Cadden, Partovi e Yoshida (2007) que associam o consumo do café aos menores níveis de AST, ALT e GGT, verificando a inibição do processo de hepatocarcinogênese. O café, em diferentes populações caucasianas, tem efeito redutor da indução gama-GT e favorece a proteção das células do fígado (PETTA; MARCHESINI, 2017).

Há indícios que o café pode apresentar efeitos de proteção para o fígado e que independe da cafeína e sim deriva do ácido clorogênico, devido ao seu potencial antioxidante e anti-inflamatório. Ainda, estudos demonstram que essa substância exerce um efeito inibidor da indução da hiperplasia de células hepáticas de camundongos (GÖKCEN; ŞANLIER, 2017; PETTA; MARCHESINI, 2017).

Também não foi possível observar alterações no grupo de não bebedores, mesmo daqueles que consomem outras fontes de cafeína. O que pode relacionar com o estudo realizado em um hospital nos Estados Unidos (2005) que tratava pacientes com doença crônica no fígado e verificou que o maior consumo de café e chá se associou a diminuição do risco de doença hepática crônica. O resultado foi verificado em indivíduos que consumiam mais de duas xícaras de café ou chá por dia, apresentando risco reduzido em 50% quando comparados ao grupo que consome menos de uma xícara por

dia. O chá apresentou propriedades benéficas, com magnitude semelhante ao café (RUHL; EVERHART, 2005).

Outra pesquisa realizada por Lima (2008) verificou que os componentes presentes no extrato aquoso de café torrado foram capazes de inibir a oxidação do tecido hepático, ou seja, também foram encontrados efeitos antioxidantes no café. Esse poder antioxidante é potencializado quando o café é torrado, e reduzido quando descafeinado. Corrobora-se então com a ideia de que esse potencial pode ser derivado da cafeína (MOLLOY et al., 2011).

Um ponto importante a ser levado em consideração é a quantidade em mililitro de café ingerido pelos voluntários, a qual não foi totalmente controlada. Apenas foi levada em conta a frequência consumida. E um dos fatores relacionados ao possível efeito protetor do café é a dose/concentração consumida, já que cerca de 10 gramas de cafeína consumidas via oral é suficientemente letal para as pessoas. Entretanto, o mais importante não é a dose letal, e sim a toxicidade da cafeína nos efeitos agudos e crônicos provocados pelo uso da mesma, visto que esses são desencadeados em doses mais baixas que a dosagem letal e são tranquilamente atingidos pelos hábitos alimentares (PETTA; MARCHESINI, 2017).

Todos os apontamentos levantados sobre o possível poder benéfico e de proteção do café estão relacionados principalmente com seus efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios, por todas as substâncias que o compõe, visto que o consumo regular e moderado do café (três a cinco xícaras por dia) podem reduzir o risco de diabetes mellitus tipo 2, Alzheimer, Parkinson e doenças cardiovasculares (ARAÚJO; MANCINI, 2007).

Julgando os efeitos farmacológicos e toxicológicos do café, é necessário atribuir certa responsabilidade e ponderação ao uso do mesmo e também respeitar a vulnerabilidade de cada pessoa, as manifestações clínicas atribuídas a bebida, inclusive a forma e a finalidade do seu consumo (CAZARIM;; UETA, 2014).

CONCLUSÃO

Com esta pesquisa, foi possível observar que talvez exista o efeito protetor e benéfico do consumo do café em nossos voluntários, isso porque não houve valores alterados das enzimas hepáticas dos que consomem a bebida, o que leva a acreditar que talvez o potencial de alteração do café seja na redução dessas enzimas hepáticas.

Não existem evidências que a higidez hepática está aumentada nos consumidores de café. Em relação aos voluntários que não fazem o uso do café, também não foi observado alterações hepáticas.

Sendo assim, o consumo de café de forma contínua pode não estar associado à hepatotoxicidade e sim possivelmente indique um efeito benéfico nas enzimas hepáticas causado por determinadas substâncias que compõe a bebida.

É necessário que sejam realizados mais estudos randomizados e controlados, que investiguem ainda mais o efeito do café nas enzimas hepáticas, incluindo as diferentes doses da bebida e de seus componentes bioativos, além dos efeitos em indivíduos saudáveis, bem como em populações de pacientes não saudáveis, bebedores e não bebedores para esclarecer pontos importantes discutidos controversamente na literatura.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos voluntários que se disponibilizaram a participar deste estudo, à Universidade Positivo pelo espaço e materiais cedidos, bem como ao Laboratório do Hospital da Cruz Vermelha- Filial Paraná, pelo apoio no processamento e na interpretação dos resultados das amostras utilizadas.

REFERÊNCIAS

ABIC. Associação Brasileira da Indústria de Café. Consumo interno de café mantém ligeiro crescimento em 2015. 2015. Disponível em: <<http://www.abic.com.br/publique/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid=61#consint2015.2>>. Acesso em: 07 jun. 2017

ALVES, R.C.; CASAL, S.; OLIVEIRA, B. Benefícios do café na saúde: mito ou realidade? **Química Nova**, v. 32, n. 8, p.2169-2180, 2009.

ARAÚJO, F.A.; MANCINI, J. Efeito antioxidante do extrato aquoso de café (*Coffea arabica* L.) no tecido hepático de ratos. In: SIMPÓSIO DE PESQUISA DOS CAFÉS DO BRASIL. 5, 2007, Águas de Lindóia. Anais ... Águas de Lindóia: São Paulo, 2007, p. 1-4.

BATISTA, C. Indicadores de lesão e função hepática. Seminário apresentado na disciplina Bioquímica do Tecido Animal, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2016. p. 10.

CADDEN, I.S.; PARTOVI, N.; YOSHIDA, E.M. Review article: possible beneficial effects of coffee on liver disease and function. **Aliment Pharmacol. Ther.**, v. 26, n. 1, p. 1-8, 2007.

CAZARIM, M.S.; UETA, J.C.S.N. Café: uma bebida rica em substâncias com efeitos clínicos importantes, em especial a cafeína. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 35, n. 3, p. 366-370, 2014.

CNS. Conselho Nacional de Saúde (Brasil). Resolução n o 466, de 12 de dezembro de 2012. Brasília, 2012. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.htm>. Acesso em 27 out. 2017.

DEWS, P.B.; O'BRIEN, C.P.; BERGMAN, J. Caffeine: behavioral effects of withdrawal and related issues. **Food and Chemical Toxicology**, v. 40, p.1257-1261, 2002.

FLEURY MEDICINA E SAUDE. Centrifugação do material. 2012. Disponível em: <<http://www.fleury.com.br/medicos/educacao-medica/manuais/manual-de-testes-de-hemostasia/pages/centrifugacao.aspx>>. Acesso em: 27 out. 2017.

GAJEWSKA, M. et al. In vitro-to-in vivo correlation of the skin penetration, liver clearance and hepatotoxicity of caffeine. **Food and Chemical Toxicology**, v. 75, p. 39-49, 2015.

GENTILCORE, D. et al. Bisphenol A interferes with thyroid specific gene expression. **Toxicology**, v. 304, p. 21-31, 2013.

GÖKCEN, B.B.; ŞANLIER, N. Coffee consumption and disease correlations. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, n. 59, n. 7, p.1-13, 2017.

Hall, J.E. **Guyton & Hall**: fundamentos de Fisiologia. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

LIMA, A.R. Efeito da descafeinação do café sobre a atividade e prevenção de lesão hepática em ratos. 2008. 104 f. Dissertação (Mestrado em Ciências dos Alimentos) – Programa de Pós-Graduação em Ciências dos Alimentos, Universidade Federal de Lavras, Minas Gerais, 2008.

MARIA, Carlos A. B. de; MOREIRA, Ricardo F. A. Cafeína: revisão sobre métodos de análise. **Química Nova**, v. 30, n. 1, p.99-105, 2006.

MOLLOY, J.W. et al. Association of coffee and caffeine consumption with fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and degree of hepatic fibrosis. **Hepatology**, v. 55, n. 2, p. 429-436, 2011.

NAWROT, P. et al. Effects of caffeine on human health. **Food Additives and Contaminants**, v. 20, n. 1, p.1-30, 2003.

ORTHO CLINICAL DIAGNOSTICS. Sistema Integrado VITROS 5600. Disponível em: <https://www.orthoclinical.com/pt-br/solutions-products/chemistry-immunodiagnostic/integrated-chemistry/vitros-5600>. Acesso em: 27 out. 2017.

PETTA, S.; MARCHESINI, G. Coffee and tea breaks for liver health. **Journal of Hepatology**, v. 67, p.221-223, 2017.

RUHL, C.E.; EVERHART, J.E. Coffee and tea consumption are associated with a lower incidence of chronic liver disease in the United States. **Gastroenterology**, v. 129, n. 6, p.1928-1936, 2005.

SBPC. Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica. **Medicina Laboratorial para coleta de sangue venoso**. 2. ed. Barueri, SP: Minha Editora, 2010.

TELLI, E.M.R.P.; FRIGERI, M.; MELLO, S.R. Avaliação da atividade de enzimas hepáticas em dependentes, ex-dependentes e não usuários do etanol. **Rbac: Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 3, n. 48, p. 245-252, 2016.

XAVIER, R.M; DORA, J.M.; BARROS, E. **Laboratório na prática clínica**: consulta rápida. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.